

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

609 N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Wolf PEREL

Né le 10 Juillet 1913, à Grodek (Pologne)

Contribution à l'étude
de la
chimiothérapie sulfamidée
dans la
blennorrhagie féminine
par l' α (para-amino-benzène
sulfamido) pyridine

Président : M. Pierre MOCQUOT, Professeur

IMPRIMERIE

186, rue du Faubourg Saint-Martin

PARIS — 1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Wolf PEREL

Né le 10 Juillet 1913, à Grodek (Pologne)

Contribution à l'étude

de la

chimiothérapie sulfamidée

dans la

blennorrhagie féminine

**par l' α (para-amino-benzène
sulfamido) pyridine**

Président : M. Pierre MOCQUOT, Professeur

IMPRIMERIE

486, rue du Faubourg Saint-Martin

PARIS — 1939

LE DOYEN. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAGINEL-LAVASTIN.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBE.
 LEREBOULLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Hen ri)	Pathologie médicale.
BERNARD Etie nne.	Pathologie médicale.
BESANÇON (Ju stin).	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GASTINEL ...	Bactériologie.
DE GAUDART	D'ALLAINES. Patholog. chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN ...	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOU	Obstétrique.
LAROCHE (G.)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN ...	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAIL LIS.	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.

MM.

LE LORIER ...	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS .	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ ..	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV

AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN ...		BROcq	
BRULE		CADENAT	
CHABROL ...		GATELLIER ...	
JONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOI			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et quelle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation .

A MON PERE

A MA MERE

*Bien faible expression de gratitude
et d'amour filial.*

A MES SŒURS.

A MON FRERE.

*Toute la gratitude pour tout ce qu'il
a fait pour moi.*

MEIS ET AMICIS.

A NOTRE MAITRE
ET PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

Professeur de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de présider cette thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'hom-
mage de notre reconnais-
sance et de notre profond
respect.*

A. M. LE DOCTEUR RAOUL PALMER

Chef de travaux de Gynécologie
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait l'honneur de
nous accueillir dans son ser-
vice, et de nous aider de ses
précieux conseils. En témoi-
gnage de notre vive grati-
tude.*

A M. LE DOCTEUR PALAZZOLI

Assistant à l'Hôpital Broca

Qui nous a permis de rassembler dans son service les observations de cette thèse.

Hommage de notre profonde reconnaissance.

A M. L. MICHON

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour le cordial accueil qu'il nous a réservé dans son service.

INTRODUCTION

Avec les composés sulfamidés la chimiothérapie anti-bactérienne a fait des progrès considérables ces derniers temps. L'honneur de ce progrès revient, sans conteste, à Domagk en Allemagne et à Fourneau et ses collaborateurs M. et Mme. Treffouël, Nitti et Bovet, en France. Domagk révéla le premier en 1935 l'action antistreptococcique du chlorhydrate du sulfamido-chrysoïdine, tandis que Fourneau et ses collaborateurs démontrèrent que cette action est due à la présence dans la formule du noyau du para-amino-phenyl-sulfamide. Depuis, de très nombreuses communications rapportent des succès inespérés obtenus avec les corps sulfamidés dans la pneumococcie, méningococcie et surtout l'heureuse action qu'exercent ces corps chimiques sur le gonocoque.

Nous consacrons ce modeste travail au traitement de la blennorrhagie féminine par un nouveau corps dans la série des sulfamides 693 α (para-amino-benzene-sulfamido) pyridine, qui constitue une combinaison d'un noyau de sulfamide avec une amine organique et dont l'action sur le diplocoque de Neisser nous paraît tout à fait remarquable.



NATURE CHIMIQUE

Le 693 z (p. amino-benzene-sulfamido) pyridine, préconisé en Angleterre par MM. Lloyd, Eskine et Johnson et aussitôt en France par MM. Durel, Benda et Palazzoli a pour formule



Il s'obtient, donc, en remplaçant un hydrogène de la sulfamide par la base pyridine.

C'est un corps blanc presque insoluble dans l'eau à la température ordinaire (1 p. 1000) et qui fond à 192°.

PHARMACODYNAMIE

D'après les travaux d'Evins, il résulte que le 693 peut être retrouvé dans le sang et le liquide céphalo-rachidien deux heures après l'administration. La concentration maxima s'observe à la quatrième heure après l'ingestion et on trouve dans

100 cm³ de sang 1,5 p. 1000 à 2 p. 1000 de la dose administrée la veille. L'élimination se fait principalement par la voie urinaire (9,5 %). Elle est terminée entre 60^e et 70^e heure. La présence du médicament dans l'urine se décèle grâce à la formation d'un *colorant* azoïque *rouge*, par diazation et copulation avec la diméthyl- α -naphtylamine ou le β naphтол. Ces deux réactions sont quantitatives et permettent d'effectuer un dosage colorimétrique.

Au laboratoire le 693 s'est montré d'une toxicité très faible. On peut administrer, sans aucun accident, des doses d'ordre 10 mg. par 1 gr. chez la souris et de 3 gr. par kg. chez le lapin. (R. Mayer.) La dose létale moyenne de 693 a été évaluée à 16 mg. 6 par gramme pour la souris et 15 mg. 8 pour le rat. Elle est, donc, inférieure à la dose létale moyenne du p. aminobenzène sulfamide qui est évaluée à 4 mg. 2 par gramme pour la souris et à 4 mg. 9 par gramme pour le rat. Dans sa conclusion sur la toxicité du 693 Wien écrit : « la détermination de la toxicité du α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine chez la souris et le rat a montré que celui-ci est le quart de celle de la sulfamide ».

Le 693 est un antibactérien polyvalent ; il est actif contre le streptocoque, le méningocoque, le

collibacille ; mais ce qui le caractérise, c'est surtout son action nette sur le pneumocoque et gonocoque.

Le Mécanisme de l'Action

La chimiothérapie agit par action bactériostatique en empêchant la croissance de germes. Le 693 empêche *in vitro* le développement du gonocoque dans le sang humain à des concentrations chimiques voisines de celles réalisées chez les malades. En outre Maegraith et Vallum, en étudiant cette action bactériostatique, ont pu constater, qu'elle s'effectuait mieux en présence de leucocytes.

A l'action directe sur le microbe, qu'exerce le milieu modifié par le médicament, s'associe l'intervention de défenses naturelles de l'organisme et en particulier de la phagocytose, pour rendre inoffensif l'agent pathogène et ses sécrétions toxiques. Levaditi écrit : « Les dérivés sulfamidés agissent *in vivo* sur les germes pathogènes par l'intermédiaire de l'organisme, dont le rôle consiste à transformer le médicament, à régler le rythme de son élimination, à entraver la multiplication normale du microbe, à empêcher sa capsulogénèse et à assurer sa destruction temporaire ou définitive ».

Selon Trefouël, les sulfamides ne sont pas de simples germicides, ils agissent probablement par la neutralisation d'une certaine fonction métabolique ou de l'action enzymatique des microbes.

INCIDENTS

Le corps α (p. amino-benzene-sulfamido) pyridine, comme tous ses devanciers organo-soufrés, peut donner des incidents divers. Ainsi nous noterons ici brièvement les accidents publiés jusqu'ici avec d'autres corps sulfamidés, en insistant cependant sur la bénignité des incidents observés par tous les auteurs dans le traitement de la blennorragie féminine par le corps 693.

TROUBLES CUTANÉS.

Les érythèmes, que l'on observe, sont du type morbiliforme ou scarlatiniforme, parfois purpurique avec des troubles sanguins. Ils prédominent sur les membres et apparaissent souvent le 9^e jour, s'accompagnant d'une élévation thermique à 38°, et disparaissent en 2 à 3 jours. A côté de ces éruptions, à pronostic bénin, on a signalé des cas rares de dermites graves ; une dermite exfoliatrice et deux cas de toxidermie

grave, avec œdème de la nuque et des bras, des éléments maculo-papuleux, fièvre et albuminurie. Certains auteurs voient à la base de la production de certaines éruptions un phénomène de photo-sensibilisation, mais son rôle paraît pour Fernet et Durel comme incertain.

TROUBLES DE L'ÉTAT GÉNÉRAL.

On note : asthénie, céphalée, vertiges, lassitude, somnolence, léger état fébrile.

TROUBLES DIGESTIFS

Ils se manifestent au début du traitement et se traduisent par la perte de l'appétit, un état nauséeux, des vomissements et de la diarrhée.

TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES

On note un subictère de la peau et des conjonctives.

TROUBLES RÉNAUX

On a signalé une albuminurie et phosphaturie.

CYANOSE

Sa pathogénie est encore discutée. D'après Durel et Dubost, la cyanose est due à la transforma-

tion d'une partie d'hémoglobine en méthémoglobine.

TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE

Les troubles sanguins sont plus graves, mais heureusement, très rares. Ils se révèlent par l'apparition de lésions purpuriques, avec allongement du temps de saignement et signe du lacet positif. L'accident le plus grave de la chimiothérapie sulfamidée est l'agranulocytose, dont l'évolution clinique a été décrite par N. Fiessinger.

L'agranulocytose débute brusquement par des frissons, une élévation thermique, suivie des phénomènes buco-pharyngés. La période d'état se caractérise par un syndrome toxi-infectieux grave. La fièvre s'élève à 39°, 40°. Le pouls est rapide, petit et dépressible. On note des courbatures, de la céphalée, des troubles nerveux. La leucopénie est considérable, elle va de 4.000 à 400 globules blancs par mmc. On rencontre une mononucléose avec une absence presque totale des éléments granuleux normaux du sang. L'évolution se fait rapidement ; la mort survient entre 5 à 10 jours.

Les troubles de la spermatogenèse sont minimes et transitoires (Durel).

ACCIDENTS NERVEUX

Les observations de Lôhne, Schœls et Zurn rapportent 4 cas de névrites graves. P. L. Bucy a signalé un cas de névrite optique.

Avec le 693 on n'a pas enregistré, jusqu'à présent, aucun de ces accidents graves : ni dermites toxiques, ni troubles sanguins graves. Nous n'avons trouvé, ainsi que M. Durel, aucune modification de la formule sanguine. La réserve alcaline reste aussi sans changement. Les incidents les plus fréquents se réduisent en état nauséeux, vomissements et maux de tête, fourmillements dans les membres, éruption du type biotrope et phosphaturie.

POSOLOGIE

Le corps α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine (693), étant insoluble, est administré per os sous forme de comprimés de 0 gr. 50. Nous n'avons encore aucune expérience avec le dérivé sodique du 693 qui est soluble et administrable par voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

Nous avons adopté la posologie suivante préco-

nisée par Durel et Leroy, Courmel, Perrin et Piquet :

3 grammes par jour pendant 3 jours
2 grammes par jour pendant 3 jours
1 gramme par jour pendant 3 jours

Soit 18 grammes en 9 jours.

A. Vernes et M. Pallazolli et Giard utilisent le 693 avec la posologie suivante :

3 grammes par jour pendant 2 jours
2 grammes par jour pendant 2 jours
1 gramme par jour pendant 2 jours

On continuant la dose d'un gramme par jour si la guérison n'est pas acquise dès le sixième jour.

La dose quotidienne se prend par prises fractionnées. Pendant le traitement on demande aux malades d'observer les prescriptions habituelles concernant le régime en supprimant les aliments excitants et en évitant toute sorte de fatigue. La constipation doit être combattue par les purgatifs huileux et non salins. En outre, on devra éviter d'autres médicaments, tels : l'arsenic, l'or (Fermet).

RESULTATS

La guérison des endocervicites est le triomphe de la chimiothérapie. Durel estime à 74,5 % les bons résultats obtenus dans le traitement des endocervicites par le 693. Il enregistre ainsi la disparition du gonocoque dans 32 cas :

Au 3 ^e jour	1 fois
Entre 4 et 7 jours.....	7 »
Entre 8 et 10 jours	21 »
Echecs	2 »
Au 15 ^e jour	1 »

L. Grolet rapporte 7 cas de cervicites aiguës guéries en 3 à 6 jours avec des doses totales de médicament allant de 7 à 12 gr. 50.

Parmi nos observations, que nous devons à la bienveillance du Dr Palmer dans le service du Pr Mocquot (à Broca), du Dr Palazzoli (à Broca) et du Dr Michon (Saint-Louis), nous avons noté 19 cas d'endocervicites, 12 cas avec un diagnostic évident par la présence de gonocoques au premier prélèvement ou à la réactivation et 7 cas d'endocervicites, reconnues d'origine gonococcique, grâce à l'examen sérologique. Dans le premier groupe,

nous avons obtenu 9 guérisons apparentes avec disparition du gonocoque après la réactivation par la bière ou le nitrate d'argent.

Nous produisons ici une de ces observations.

OBSERVATION I

C. E., âgée de 31 ans, coiffeuse, vient consulter pour des pertes jaunâtres tachant le linge. Son ami présente une blennorragie. Le 6 janvier 1939, le prélèvement, fait au niveau du col, montre de nombreux gonocoques. On lui ordonne 3 grammes de 693 le premier jour, 3 grammes de 693 le deuxième jour. On lui fait en même temps des injections au permanganate de potasse et d'argyrol.

Le 8 janvier, on note déjà l'absence des gonocoques. Elle prend cependant 2 gr. de 693 les 2 jours suivants.

Le 10 janvier, les urines sont claires, gono néant.

Le 21 janvier, la malade vient après ses règles. Le prélèvement se montre négatif. On lui ordonne de prendre de la bière pendant 4 jours.

Le 26 janvier, nouveau prélèvement, gono néant.

Dans nos douze cas d'endocervicite la disparition de gonocoque se présente ainsi :

- 1 fois au troisième jour avec 6 grammes
- 4 fois entre 3 et 5 jours avec 10 grammes
- 2 fois entre 5 et 7 jours avec 5 grammes
- 2 fois entre 7 et 9 jours avec 12 grammes
- 3 échecs.

Dans le second groupe, nous avons noté 4 guérisons cliniques dont deux confirmées par la gonorréaction.

La chimiothérapie agit avec prédilection sur les endocervicites. Son rôle antimicrobien supprime l'infection, diminue la congestion et tarit les sécrétions des glandes endocervicales.

OBSERVATION II

M... Andrée vient le 29 novembre 1938 pour des pertes blanches, empesant le linge, abondantes surtout depuis deux mois. Pas de douleurs. Règles irrégulières, peu abondantes. Au toucher on note une rétraction du paramètre gauche. La mobilisation de gauche à droite est douloureuse. On note en plus une petite masse sensible à gauche. Rien dans le cul-de-sac droit. Au speculum, glaire muco-purulente à l'orifice. Le diagnostic d'endocervicite s'impose. Le prélèvement restant négatif, on pra-

tique une gonoréaction, qui se montre positive. On institue un traitement par le 693, 3 gr. par jour les trois premiers jours, 2 gr. par jour les 3 jours suivants, 1 gr. par jour les trois derniers jours. Après ce traitement, on note une amélioration notable : endocervicite beaucoup diminuée, plus de glaire muco-purulente, cul-de-sac gauche non douloureux.

OBSERVATION III

S. Georgette vient consulter pour des pertes abondantes tachant le linge, mictions fréquentes et douloureuses. Elle éprouve des douleurs dans le bas-ventre. Dans les antécédents on révèle une salpingite. A l'examen, pratiqué le 7 avril 1939, on note l'utérus et le col dans l'axe du vagin. Mobilisation douloureuse, empâtement à droite. Une glaire muco-purulente. Pas d'érosion du col.

Le traitement par le corps 693 est institué. On note des vomissements à la dose de 4 gr. du médicament. On continue le traitement. Le 14 avril on note : endocervicite disparue, pas de douleurs à la mobilisation. Pas d'annexite.

OBSERVATION IV

C. Anne, 31 ans, vient se soigner pour une stérilité secondaire à une paramétrite. Dans les antécédents on note une fausse-couche provoquée et appendicectomie.

A l'examen du 17 octobre 1938 elle présente des glaires abondantes d'aspect purulent. L'utérus est ferme. L'ovaire droit est gros et sensible avec un cul-de-sac douloureux. PH vaginal = 4,5, PHo = 6, 2. Le 16 novembre 1938 on pratique une gonorréaction qui se montre positive. Elle a subi un traitement complet par le 693 et le 10 décembre on trouve une amélioration très nette. Col presque sec PHv 4,2, PHo 6,5. A l'examen du 12 mai 1939, on note l'appareil génital en bon état. La gonorréaction de contrôle est devenue négative.

Ces trois observations nous montrent l'efficacité de la chimiothérapie dans les endocervicites. Les pertes diminuent, deviennent moins purulentes, le col se dessèche. En outre, l'annexite elle-même paraît être influencée. L'empâtement régresse, la sensibilité du cul-de-sac diminue.

La troisième observation nous retient plus particulièrement, à cause de l'importance que prend ici la gonorréaction.

GONOREACTION

La gonoréaction nous apparaît très utile. C'est un critérium sérologique à adjoindre au critérium clinique et critérium bactériologique. Si elle n'a pas de valeur absolue (nous avons vu deux cas de vulvo-vaginite à gonocoque chez des petites filles où l'examen sérologique s'est révélé négatif) elle apporte cependant un élément diagnostique très important dans tous cas de réaction inflammatoire de l'appareil génital de la femme, dont l'étiologie reste douteuse. C'est une réaction de déviation du complément, analogue à la réaction de Bordet-Wasserman. L'antigène de Debaines se montre plus particulièrement sensible. Un résultat positif demande cependant à être interprété, à savoir :

L'ingestion du vaccin antigonococcique donne les semaines suivantes une gonoréaction positive même si le sujet est indemne de blennorragie.

La gonoréaction peut rester positive deux mois après la guérison apparente.

Elle peut être positive sans blennorragie chez les syphilitiques.

La gonoréaction est dépourvue de toute valeur diagnostique au cours de la gestation ou de la purpéralité (Levy-Salal).

Au contraire on ne peut tirer aucune conclusion certaine au point de vue diagnostique, lorsque la gonoréaction se montre négative.

En résumé, il paraît certain qu'une réaction positive indique l'existence d'un foyer en activité, qu'une réaction négative interprétée en fonction de l'état clinique, bactériologique, du traitement suivi et des réactions sérologiques antérieures, constitue un test de guérison non négligeable.

EXOCERVICITES

Il s'agit des malades qui viennent consulter pour des pertes blanches, jaunâtres et parfois sanguinolentes. Elles se plaignent souvent des douleurs pelviennes ou lombaires, des règles irrégulières et douloureuses, parfois elles accusent des troubles digestifs. Le toucher ne donne habituellement pas grand renseignement si la cervicite est isolée et ne s'accompagne pas d'annexite. C'est le speculum qui fait pratiquement le diagnostic en montrant une ulcération plus ou moins étendue, plus ou moins régulière. On détermine avec avantage les limites de cette ulcération, en employant le test de Schiller, qui consiste à proje-

ter, à l'aide d'un vaporisateur, de la solution de Lugol sur le col.

Les parties saines se colorent en brun foncé, les parties malades, ne prenant pas le Lugol, deviennent de ce fait beaucoup plus visibles. En présence de toute sorte d'érosion il faut toujours penser au cancer du col au début et au moindre soupçon pratiquer une biopsie. Fréquemment l'exocervicite s'accompagne d'une endocervicite avec des glaires muco-purulentes à l'orifice du col. C'est le tableau mixte d'exocervicite et d'endocervicite qui domine en général en clinique.

Les résultats obtenus avec la chimiothérapie dans les exocervicites sont moins bons. Cela tient à ce que l'épithélium est lésé. Cependant la modification des sécrétions, la diminution de la congestion et l'infection, obtenue par l'action des corps antibactériens, peuvent provoquer l'amélioration de l'état local par régénération cellulaire.

OBSERVATION V

Mlle M. Georgette vient consulter pour des douleurs dans le bas-ventre et des pertes tachant le linge, surtout abondantes depuis 3 jours. Dans les antécédents on note une salpingite, traitée par du

propidon et du vaccin antigonococcique: Au speculum, pertes muco-purulentes à l'orifice du col; une érosion arrondie sur la lèvre antérieure du col. Au toucher : annexe gauche empâtée et douloureuse. Au prélèvement, pas de gonocoque. La gonoréaction se révèle positive. Après le traitement par la chimiothérapie les douleurs ont disparu. A l'examen : les culs-de-sac restent libres, pas de douleur à la mobilisation. Pas de glaires muco-purulentes à l'orifice. L'exocervicite persiste. On traite la malade par l'électro-coagulation.

OBSERVATION VI

D. Luise, 31 ans, sans profession, vient consulter le 24 avril 1939 pour des pertes rougeâtres depuis deux mois. Dans les antécédents on note un enfant, né à terme, décédé à 9 mois et une fausse couche de 6 mois.

A l'examen le speculum montre une grosse ulcération du col, saignant au contact. L'érosion est circulaire, plus développée sur la lèvre antérieure du col. La biopsie signale : légère réaction adénomateuse et inflammation chronique. Le prélèvement et la gonoréaction sont négatifs. On traite la

malade par le 693. Le 12 mai, on constate la disparition des pertes, la muqueuse ne saigne plus au contact. Amélioration locale notable.

URETRITES

9 (cas) urétrites ont été soignées par le 693 avec des soins locaux. La disparition du gonocoque s'opérait en moyenne entre le cinquième et le septième jour avec des doses allant de 5 gr. à 10 grammes. Les urines devenaient claires dès la disparition du diplocoque, parfois quelques jours après. Sur les 9 cas nous avons obtenu 6 guérisons et 3 échecs. 2 malades parmi les 3 échecs constatés ne sont venues que tardivement pour se soigner. En outre, les malades revues après un laps de temps plus ou moins long, ne présentaient aucune récurrence.

OBSERVATION VII

Mme L. R., 26 ans, vient consulter pour des pertes blanches et des brûlures en urinant. Son mari est atteint d'une blennorrhagie. Le prélèvement de l'urètre montre la présence de gonocoques. Le prélèvement du col est négatif.

Le 9 janvier 1939, elle prend 3 gr. de 693 ; on lui fait en plus des injections au permanganate de potasse et d'argyrol.

Le 10 janvier, *idem*.

Le 11 janvier, on fait un prélèvement et on note déjà la disparition des gonocoques ; on lui donne 2 gr. de médicament, elle reçoit des soins locaux.

Le 12 janvier, le même traitement. Le prélèvement montre l'absence des gonos, mais les urines restent encore troubles.

Le 13 janvier, gono néant ; on donne à la malade un gramme de 693.

Le 14 janvier, le même traitement.

Le 16 janvier, les urines deviennent claires.

Le 24 janvier, on fait le prélèvement après les règles, résultat négatif.

On fait boire à la malade de la bière pendant quatre jours. Le 31 janvier, le prélèvement est négatif, les urines restent claires.

OBSERVATION VIII

M. C., âgée de 28 ans, consulte pour des sécrétions purulentes datant de trois jours.

Le prélèvement au niveau de l'urètre met en évidence la présence de gonocoques.

Le 24 septembre 1938, elle prend 3 gr. de 693, en plus elle reçoit des soins locaux.

Le 25 septembre, *idem*.

Le 26 septembre, présence de gono, elle prend 2 gr. de 693.

Le 27 septembre, *idem*.

Le 28 septembre, le gonocoque disparaît, les urines sont louches; on lui ordonne 1 gramme.

Le 29 septembre, elle prend 1 gramme.

30 septembre, urines louches, absence de gono.

30 octobre. Prélèvement négatif. Les urines sont claires.

BARTHOLINITES

L. Goolet rapporte une observation de bartholinite gonococcique guérie en 4 jours avec 8 gr. 50 de 693.

Nous avons enregistré une guérison de bartholinite en 6 jours avec 10 grammes de médicament.

Les bartholinites, comme toutes complications de la blennorrhagie féminine, peuvent bénéficier de la chimiothérapie. Nous reproduisons ici à ce sujet une observation de bartholinite traitée par un sulfamide.

OBSERVATION IX

B. Elise, âgée de 36 ans, sans profession, vient consulter le 9 février 1939 pour brûlures vulvaires qui datent de 15 jours. Elle présente, en outre, des douleurs dans le bas-ventre et une gêne pour uriner. A l'examen, on trouve la glande de Bartholin, à droite, indurée et sensible. L'orifice cervical, un peu saillant, laisse échapper une glaire jaunâtre.

Après le traitement par la chimiothérapie seule on constate une grande amélioration. La malade n'a plus de pertes, presque plus de douleurs. Col et vagin absolument secs. Les glandes de Bartholin ne sont plus perceptibles.

Le 17 janvier 1939, on note : col normal, état génital satisfaisant.

VULVO-VAGINITES

Nous avons traité par la chimiothérapie seule, sans aucun soin local, 2 vulvo-vaginites à gonocoque avec des bons résultats. Dans le premier cas, chez une fillette de 2 ans, le gonocoque a disparu au troisième jour avec une dose totale de 2 gr. 50; dans le second cas, chez une fillette de 7 ans, le prélèvement est devenu négatif au quatrième jour avec 3 gr. de 693.

OBSERVATION X

R. R., âgée de 2 ans présente des sécrétions abondantes qui datent de 5 jours. Le père est atteint de blennorrhagie. Le prélèvement fait le 28 septembre 1938 montre des nombreux gonocoques. On lui donne le premier jour 1 gr. 50 de 693.

Le 29 septembre, elle présente des nausées et des vomissements. On diminue la dose à 1 gramme.

Le 30 septembre, l'état local est amélioré, on ne trouve plus de gonocoques.

Revenue le 30 octobre 1938. Bon état général, vulve normale, pas de gonocoques.

OBSERVATION XI

A. Lucie, âgée de 7 ans, vient consulter le 15 novembre 1938 pour des pertes verdâtres. Sa mère présente une arthropathie gonococcique. L'état de la vulve est très altéré. Le prélèvement est positif. On lui donne le premier jour 1 gr. 50 de 693, le le deuxième jour 1 gr. Elle présente un état nauséux et ensuite des vomissements.

Le 17 novembre on lui ordonne 0 gr. 75 et le jour suivant la même dose.

Le 19 novembre on note la disparition des gonos.

Le 24 novembre, l'érythème de la vulve a disparu, pas de sécrétion, prélèvement négatif.

Nous avons enregistré encore deux cas de vulvo-vaginites à gonocoque. La gonoréaction pratiquée dans ces deux cas se montrait négative, malgré la présence de nombreux gonocoques intracellulaires aux plusieurs prélèvements. Ceci peut s'expliquer par le fait que le gonocoque étant ici strictement localisé à la vulve, n'a pu gagner la circulation générale et imprégner l'organisme par ses toxines.

Le même phénomène a été observé par J. Pellerat dans 5 cas de vulvo-vaginite chez des femmes. Dans tous ces cas les réactions sérologiques pratiquées se sont montrées négatives. Il cite une observation démonstrative.

D. H... entrant à Saint-Lazare le 31 décembre pour vulvo-vaginite aiguë avec érythème suintant de la face interne des cuisses, pertes purulentes abondantes. On introduisait avec difficulté un spéculum de vierge. Le col était rouge non érodé, on trouvait des gonocoques extra-cellulaires assez bien groupés. Elle fut mise au traitement avec 1162F à raison de 4 gr. par jour. Trois jours après les pertes étaient devenues muqueuses, l'érythème de la face interne des cuisses s'atténuait et le spéculum pouvait être introduit. On ne

retrouvait plus de gonocoque. Par la suite l'amélioration continua même après les règles...

Quelques tampons de glycérine ichtyolée complétèrent la guérison. La sérologie, négative au début, est restée négative à trois examens pratiqués à 15 jours d'intervalle.

CONCLUSIONS

1) La chimiothérapie générale est particulièrement indiquée chez la femme par suite de la difficulté d'une chimiothérapie locale complète et efficace.

2) Parmi les corps sulfamidés nous avons particulièrement étudié le corps 693 α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine.

3) Les résultats les plus nets sont obtenus dans les urétrites et les endocervicites.

4) La posologie a été de 3 grammes pendant 3 jours, 2 grammes pendant les 3 jours suivants, 1 gramme les 3 derniers jours.

5) Nous n'avons enregistré aucun accident sérieux. Les troubles digestifs, tels que nausées et vomissements, sont bénins et cessent avec la

diminution de la dose; ils ne justifient pas l'interruption du traitement.

6) Pour affirmer la guérison il faut non seulement la disparition des signes cliniques, mais avoir pratiqué des frottis post-menstruels ou menstruels pendant 3 mois et avoir obtenu la négativation de la gonoréaction au bout de 2 mois environ.

Vu :

Le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu :

Le Président de thèse,

MOCQUOT

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- R. BENDA. — A propos de l'action de la sulfamido pyridine « 693 » sur le pneumocoque (Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris).
- P. DUREL. — Essais de traitement de la blennorragie par un nouvel agent chimiothérapique: l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine. Soc. Fr. de Dermat. et Syphil., 16 juin 1938.
- P. DUREL. — Que doit-on penser de l'action des sulfamides sur les spermatozoïdes ? La Médecine, oct. 1938.
- P. DUREL. — L' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine « 693 » dans la gonococcie.
- P. DUREL. — Recherches sur un nouvel antigonococcique le 693 α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine. Gaz. Méd. de France, 1^{er} déc. 1938.
- ENFOCH et WHITBY. — The mode of Action of Drugs of the sulfamide, the Lancet ex. 6026. 25 fév. 1939.
- ESKINE, JOHNSON et LLOYD. — Sulfamide dans le traitement des infections gonococciques. (Brit. Med. J., 18 sept. 1937.)
- O. ESKINE, LLOYD et JOHNSON. — The Lancet ex. 5988, 4 juin 1938.

- P. FERNET et DUREL. — Recherches sur la chimiothérapie de la blennorrhagie féminine. (Soc. Belge de Dermat., mars 1938.)
- FLEMING. — Le pouvoir bactéricide du sang des malades recevant du α (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. *Lancet*, 3 sept. 1938.
- FOURNEAU, TREPOINEL, NITTI et BOVET. — Chimiothérapie de la streptococcie par le 1162 F. (Soc. de Biologie, 16 mai 1936.)
- L. GROBLET. — Essais de traitement de la blennorrhagie par l' α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine. (*Journal des Praticiens*, 5 nov. 1938.)
- H. LEROY. — A propos de quelques blennorrhagies traitées par l' α (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine (693) sans soins locaux. (*Ann. des Maladies Vénériennes*, n° 12, déc. 1938.)
- LEVADITI. — La chimiothérapie des infections microbiennes. Son mécanisme d'action. (*Revue Suisse de Path. Gén. et Bactériologie*, 1 fasc., 5 oct. 1938.)
- R.-L. MAYER. — Activité de l' α (p. amino-phenyl-sulfamido) pyridine dans les injections colibacillaire et staphylococcique de la souris. (*Société de Biologie. Séance du 5 nov. 1938.*)

- B.-G. MAEGRAITH et R.-L. VOLLEUM. — Effets bactériostatiques du p.amino-phenyl-sulfamide, de la soluseptazine et du M et B. 693. *British Medical Journal*, 12 nov. 1938.
- PALAZZOLI et LEVINSON. — Action de l'2 (p. amino-phenyl-sulfamido) pyridine (corps 693) dans la gonococcie. *Ann. de Mal. Vén.* n° 10, oct. 1938.
- J. PELLERAT. — Chimiothérapie sulfamidée ou sulfonée de la blennorrhagie féminine. (1162 F et 1399 F), thèse de Paris, 1938.
- J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (*Ann. Méd. Chir.*, mars 1938).
- A. VERNES, M. PALAZZOLI et R. GIARD. — La chimie aurait-elle partie gagnée contre le gonocoque? *Arch. de l'Inst. Prophylactique*, n° 3, juillet-septembre 1938.
- R. WIEN. — La toxicité du 2 (p. amino-benzene-sulfamido), pyridine. — *Quart. Journal of Pharmacy and Pharmacologie*. Vol. XI, n° 2, 1938, pp. 217-224.
- L. E.-H. WHITBY. — Chimiothérapie des infections bactériennes. *Lancet*, n° 6011, 12 nov. 1938, pp. 1095-1103.

